

ZKUŠENOSTI S ENZYMOTERAPIÍ V RÁMCI KOMPLEXNÍ LÉČBY UROGENITÁLNÍCH INFEKČÍ *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

MUDr. Miroslav Förstl¹, MUDr. Ivo Kalousek, Ph.D.², MUDr. Pavel Navrátil, CSc.³, MUDr. Vlasta Štěpánová¹,
kpt. MUDr. Miroslav Fajfr^{1,4}

¹Ústav klinické mikrobiologie LF UK a FN Hradec Králové

²Porodnická a gynekologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

³Urologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

⁴Centrum biologické ochrany AČR, Těchonín

Do našeho sledování bylo zařazeno 32 pacientů (16 mužů a 16 žen z heterosexuálních párů) s nově zjištěnou akutní nekomplikovanou chlamydiovou urogenitální infekcí. Diagnostika byla provedena ve výtěrech z močové trubice mužů a z močové trubice i hrdla děložního žen pomocí přímého průkazu antigenu *Chlamydia trachomatis* komerční imunofluorescenční metodou. Všichni pacienti byli léčeni azitromycinem (AZT) v dávkách 1 × 500 mg/den po 3 dny, polovina párů navíc užívala jako podpůrnou léčbu ještě Wobenzym (W) v dávkách 3 × 5 tbl/den po 14 dní. Za 4 týdny po dobrání antibiotik byly provedeny u každého kontrolní výtěry. Úspěšnost zvolené terapie: Pacienti léčení pouze AZT – 9 pacientů negativních z 16, tedy úspěšnost léčby 56,25 % (muži 5 z 8, 62,5 %; ženy 4 z 8, 50 %). Pacienti léčení AZT v kombinaci s podpůrnou terapií W – 13 negativních pacientů z 16, tedy úspěšnost léčby 81,25 % (muži 6 z 8, 75 %; ženy 7 z 8, 87,5 %). Přidání W k AZT tedy významně zvýšilo úspěšnost léčby akutní nekomplikované urogenitální chlamydiózy ve srovnání s léčbou samotným AZT. Podstata tohoto účinku enzymoterapie by měla být i nadále podrobněji studována, zejména její možný vliv na reakci imunitního systému hostitele na chlamydiovou infekci. Kontrolní výtěry po jakékoli léčbě zůstávají naprostou nutností.

Klíčová slova: chlamydie, urogenitální infekce, azitromycin, enzymoterapie.

Urolog. pro Praxi, 2006; 5: 243–245

Úvod

O etiologii a patogenезi urogenitálních infekcí *Chlamydia trachomatis* se zde zmiňovat nebude – literatura k této problematice je běžně dostupná (např. 1, 2, 7, 10, 12, 14, 16, 18). Připomeňme jen, že nejde o nemoc podléhající povinnému hlášení a skutečný epidemiologický stav v populaci tak lze odhadnout jen stěží. Řádné screeningové programy v České republice totiž stále chybí, výjimkou jsou předběžné výsledky studie Hrubé a kol. z roku 2003 u žen do 24 let, které uvádí 12% promítnost (9). Částečnou možnost srovnání přináší i práce Mašaty a kol. z roku 1998 (13), která uvádí pozitivitu antigenu u 10% těhotných i sterilních žen, u 16% žen s „pelvic pain“, u 18% pacientek s cervicitidou a dokonce u 23% žen před přerušáním těhotenství (n=506). Srovnat lze i s další prací Hrubé a kol. z roku 2000 (8), která konstatovala 16% pozitivitu genomu u žen podstupujících přerušování těhotenství (n=248). Práce Řezáčové a kol. z roku 2000 (15) zjistila pozitivitu IgA protilátek ve spermatu 15% u mužů ze sledovaných neplodných párů (n=101). Také publikovaná zjištění autora, tedy 14,4% pozitivita antigenu různých vzorků pacientů (n=6 126) s podezřením na chlamydiovou infekci ve Východočeském regionu (4, 5, 6) těmto údajům odpovídá. (Je sice v rozporu s mnohem nižší pozitivitou genomu u jiných pacientů ve stejné oblasti (3),

ale tento rozdíl v poslední době rychle mizí v důsledku eliminace neadekvátních materiálů (jde zejména o moč – viz níže falešné negativy.)

Problematická se stále více jeví kvalita diagnostiky na některých pracovištích. Zvláště tam, kde je k dispozici pouze jediná laboratorní metoda (zejména při neexistenci vnějších kontrol kvality přímé diagnostiky *Chlamydia trachomatis* v ČR) (4, 5, 6). V naší laboratoři (certifikát ISO 9001:2000) jsou k dispozici dvě metody pro přímý průkaz chlamydií. Je to detekce antigenu ze stěrů pomocí imunofluorescence (IF), která byla využita také u všech pacientů v našem souboru, a detekce genomu pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR). IF je sice starší metoda, je náročná na zkušenost hodnotících pracovníků, ale v běžném provozu přináší jako jediná možnost **eliminace falešné negativy způsobené špatným odběrem, který nezachytí dostatečné množství buněk** (chlamydie se množí intracelulárně). Buňky sliznic při ní totiž přímo vidíme/potvrdíme.

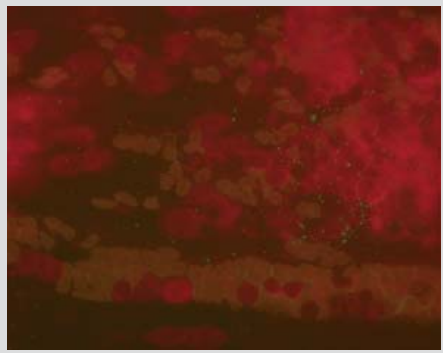
Více než dvojnásobně dražší metoda detekce genomu pomocí PCR ani enzymoimunoanalýza (EIA) pro detekci antigenu tuto možnost v rutinním provedení nemá! Jako nevhodný materiál pro spolehlivou diagnostiku EIA a PCR je proto nutné ze stejných důvodů označit moč, kde přítomnost dostatečného množství epitelů nelze zaručit. Metodu PCR

jsme využili jako průběžnou kontrolu kvality naší práce stejně jako v indikovaných případech diagnostiku nepřímou, tedy detekci volných specifických sérových protilátek. Na druhou stranu **rostoucí počet falešných pozitivit**, ověřených na našem pracovišti jako negativní nálezy (z různých pracovišť, ve většině případů se jedná o detekce antigenu pomocí EIA), může být patrně příčinou názoru, že „chlamydie má dnes skoro každý a léčit bezpříznakové nosiče netřeba“. Takové tvrzení je ale nutné bez váhání označit za naprosto chybné!

Problémem konečně zůstává také terapie. Až na několik málo výjimek se validní informace u nás hledají jen velice obtížně (7, 10, 14). A názory z praxe jsou stejně jako zahraniční zkušenosti velmi různorodé a velmi často si protirečí. Náš kolektiv se tímto stavem začal zabývat poměrně nedávno. Sjednotili jsme postup a rozhodli se ověřit účinnost enzymoterapie, která je stále častěji pacientům doporučovaná jako podpůrná léčba pro zvýšení efektu antibiotik (1, 17). Zároveň se nám jevílo potřebné, na základě dosavadních ne vždy příznivých zkušeností, ověřit úspěšnost terapie urogenitálních chlamydióz azitromycinem, který je dosud běžně označován jako lék volby.

Materiál a metodika:

Do našeho sledování bylo zařazeno 32 pacientů (16 mužů a 16 žen z heterosexuálních párů) s nově

Obrázek 1. Pozitivní průkaz *Chlamydia trachomatis*

zjištěnou nekomplikovanou chlamydiovou urogenitální infekcí. Pacienti byli poučeni o nutnosti řádně brát léky, dodržovat po dobu léčby až do kontrolního sčtu sexuální abstinenci (pokud byl tento požadavek shledán nemožným – bezpodmínečně jen bariérový styk) a odstranit rizikové faktory jako je společná koupel a striktní oddělení pomůcek osobní hygieny. Páry, kde se během úvodního pohovoru nebo ve vyplněném dotazníku objevilo jakékoli podezření na „intimní partnerské zakolísání“, nebo dokonce „páry vícečetné“, nebyly do sledování zařazeny.

Diagnostiku jsme prováděli ze stěrů fixovaných na podložním skle z močové trubice mužů a z močové trubice i hrdla děložního žen pomocí přímého průkazu antigenu komerční imunofluorescenční metodou Pathfinder firmy BIO-RAD – *Chlamydia trachomatis* direct specimen (Direct antigen detection system).

Všichni pacienti byli léčeni azitromycinem (AZT) v dávkách 1×500mg/den po 3 dny. Polovina párů navíc užívala jako podpůrnou léčbu – Wobenzym (W) – v dávkách 3×5 tbl/den po 14 dní (lék není v této indikaci hrazen zdravotními pojišťovnami). Účinnost W jsme se rozhodli verifikovat nejen na základě rozšířených citací (17), ale také dobrých empirických zkušeností vlastních i kolegů ambulantních specialistů (tabulka 1).

Za 4 týdny po dobrání antibiotik byly provedeny kontrolní výtěry pro hodnocení úspěšnosti léčby.

Výsledky

Viz tabulka 2.

Diskuze

I při malém počtu pacientů (n=32) jsou naše výsledky srovnatelné s prací Sukhikha a kol. (17), který konstatuje ve svém souboru neplodných mužů a žen (n=227) úspěšnost ATB terapie (vibramycin, tarivid) u 45% mužů a 61% žen, úspěšnost kombinované terapie (ATB + Wobenzym) u 89,5% mužů a dokonce u 92% žen. Vedle zvýšení účinnosti antibiotické léčby, na kterém se podílí zvýšení sérové a tkáňové koncentrace antibiotika vli-

Tabulka 1. Použitá farmaka

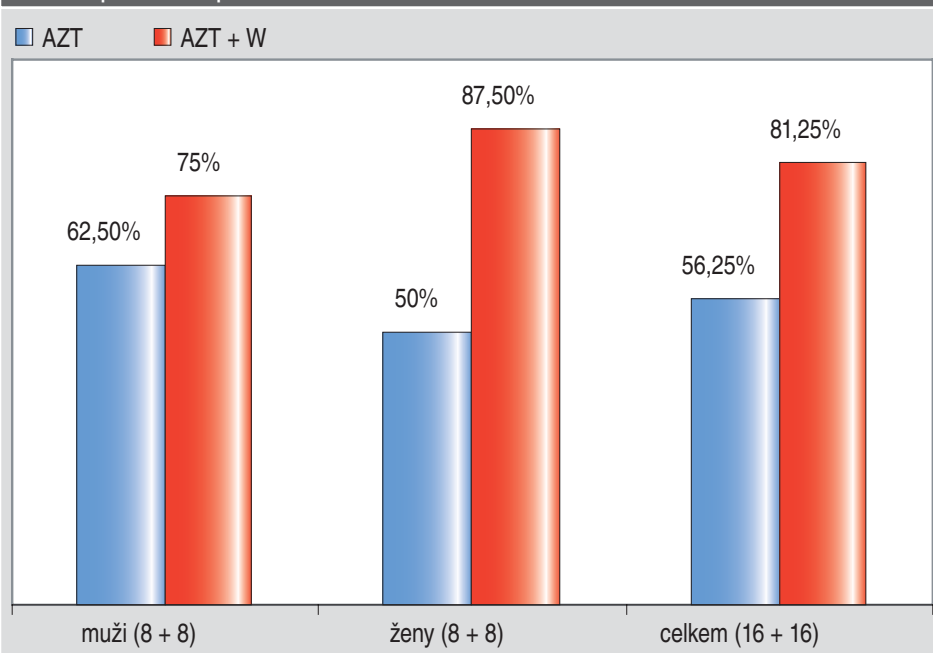
azitromycin	<ul style="list-style-type: none"> • makrolidové bakteriostatické antibiotikum II. generace • inhibice proteosyntézy bakteriální buňky • úzké antibakteriální spektrum • výjimečně dlouhý biologický poločas (60 hodin) • vysoký průnik do tkání a buněk • velmi dobrá tolerance
Wobenzym	<ul style="list-style-type: none"> • směs proteolytických enzymů s protizánětlivým účinkem (pankreatinum, papainum, bromelaina, lipasum, amylasum, trypsinum, chymotrypsinum, rutosidum trihydricum) • tzv. efekt vehikula (dosažení vyšší sérové i tkáňové koncentrace ATB při současném podávání) • imunomodulační efekt (proteinázy odbourávají cirkulující, shluklé i fixované imunokomplexy a brzdí jejich tvorbu, dále zvyšují fygocytární i cytolytickou aktivitu, optimalizují produkci některých cytokinů jako je TNF-alfa, IL-1-beta, IL-6, INF-gama apod.) • fibrinolytický a lipolytický efekt (W aktivuje fibrinolýzu cestou aktivace plazminogenu, rozpouští mikrotromby a snižuje viskozitu krve, tzn. zlepšuje porušenou mikrocirkulaci) • antiflogistický efekt a antiedematózní účinek (redukce otoků zánětlivého i nezánnětlivého původu) • velmi dobrá tolerance

Tabulka 2. Úspěšnost terapie

	muži (16) (vyléčení/z kolika)	ženy (16)	celkem
AZT *	5/8	4/8	9/16
	62,5%	50%	56,25%
AZT + W **	6/8	7/8	13/16
	75%	87,5%	81,25%

*azitromycin 1×500mg/den po 3 dny
**azitromycin 1×500mg/den po 3 dny + Wobenzym 3×5tbl/den po 14 dní

Graf 1. Úspěšnost terapie



vem proteolytických enzymů (11), byla v uvedené práci pozorována také normalizace odpovědi imunitního systému, což se projevilo na obnovené schopnosti leukocytů produkovat po stimulaci interferony INF- α a INF- γ . Inhibice stimulované produkce těchto interferonů je považována za zásadní faktor persistence zánětu po prodělané infekci *Chlamydia trachomatis*. Není bez zajímavosti, že u pacientů léčených pouze antibiotiky nebyla normalizace produkce interferonů pozorována. Podstata tohoto účinku enzymoterapie by měla být po-

drobněji studována, zejména její možný vliv na reakci imunitního systému hostitele na chlamydiovou infekci.

Naše sledování bylo co do provedení jednoduché a mohlo by být právě proto kritizováno. Ale každý, kdo se problematikou pohlavně přenosných nemocí zabývá, jistě potvrdí, jak obtížné je se v praxi utkat s morálními aspekty lidského charakteru, a to zejména těch týkajících se intimního života. Ani u našich pacientů samozřejmě nelze vyloučit nepravdivé údaje stran dodržení terapie, ani rizikového

chování. Soubor mohl být větší, ale mnoho párů do něj nemohlo být z výše uvedených důvodů zařazeno. Práce není zdaleka u konce – v současné době vyhodnocujeme výsledky terapie klaritromycinem (také v kombinaci s Wobenzymem) nebo chinolony, a výsledky souběžně probíhající dotazníkové akce. Přesto jsme se rozhodli již teď předložit první zkušenosti.

Závěr

1. Kombinovaná terapie AZT + W je pro akutní nekomplikované urogenitální chlamydiózy výrazně

účinnější než samotná terapie AZT, i když ani ona není (a nemůže být) ve všech případech absolutní zárukou úspěchu.

2. Terapii pouze AZT již nelze bez výhrad doporučit jako lék volby urogenitálních chlamydiových infekcí. Ověřili jsme si vlastní praktické zkušenosti – tato terapie není univerzální, téměř polovina našich pacientů nebyla vyléčena a tvrzení o spolehlivém léku volby se tak jeví přinejmenším jako sporné.

3. Kontrolní výtěry v dostatečném odstupu alespoň 4 týdny po léčbě jsou pro hodnocení je-

jí úspěšnosti naprostou nutností, spoléhat se pouze na ústup příznaků u manifestní formy nelze.

MUDr. Miroslav Förstl

Ústav klinické mikrobiologie,
FN a LF UK Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: forstlm@lfhk.cuni.cz

Literatura

1. Bartoníčková K. Co by měl urolog vědět o chlamydiových infekcích – přehled současného stavu. *Urolog pro Praxi* 2003; 3: 94–98.
2. Bednář M, Fraňková V, Schindler J, Souček A, Vávra J. Lékařská mikrobiologie. Marvil 1996: 325–333.
3. Fajfr M, Förstl M, Štěpánová V, Plišková L, Fajfr J, Valenta Z, Šplího M. Zkušenosti s detekcí chlamydií pomocí metody PCR. *Klini mikrob infekc lék* 2005; 4: 133–137. <http://kml.trios.cz/obsah0405da.htm>
4. Förstl M, Štěpánová V, Buchta V, Kalousek I, Špaček J, Veselský Z, Macek P, Chrzová M. Chlamydiové infekce urogenitálního traktu – výsledky přímé diagnostiky *Chlamydia trachomatis* ve východočeském regionu České republiky z let 1997–2003. *Čes gynekol* 2005; 2: 128–133. <http://www.clsjep.cz/Ukazclanek2.asp?clanek=20124&jazyk=&cislo=1245>
5. Förstl M, Neumann D, Štěpánová V, Mlynář J, Plišková L, Fajfr M, Šplího M. Chlamydia trachomatis: Aktuální pohled, možnosti a limity přímé diagnostiky. *Pediatr pro Praxi* 2004; 4: 198–202. <http://www.pediatriepropraxi.cz/pdfs/ped/2004/04/07.pdf>
6. Förstl M, Štěpánová V, Mlynář J, Plišková L, Fajfr M, Šplího M. Přímá diagnostika infekcí *Chlamydia trachomatis* – průkaz antigenu imunofluorescenční metodou. *Interní med pro praxi* 2004; 8: 412–415. <http://www.internimedica.cz/pdf/impp/2004/08/08.pdf>
7. Gebouský P, Kapla J, Kosina P. Doporučené postupy pro praktické lékaře. 2002. <http://www.cls.cz/dp/2002/t230.rtf>
8. Hrubá D, Cihák J, Macková B, Novotná L. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection in women undergoing surgical abortion. In: Abstracts – Sexually Transmitted Diseases in a Changing Europe, Rotterdam, The Netherlands, 13.–15. April 2000, Abstract 27.

9. Hrubá D. Známe prevalenci urogenitálních chlamydiových infekcí v ČR? 2. ročník Mezinárodní konference Chlamydiové infekce, Brno 2003, Sborník přednášek – abstrakta: str. 12–13.
10. Jarčuška P. Liečba chlamydiových infekcií. In: Medková Z, Kalousek I, Jarčuška P. Chlamydiové infekce. Praha: Triton 2001: 72–93.
11. Luerti M, Vignali ML. Influence of bromelain on penetration of antibiotics in uterus, salpinx and ovary. *Drugs Exptl Clin Res* 1978; 4 (1): 45–48.
12. Marešová V. Infekce močových cest. In: Havlík J et al. Infekc nemoci. Praha: Galén 2002: 99–103.
13. Mašata J, Řezáčová J, Sodja I. Chlamydia trachomatis – epidemiologická situace. *Čes gynekol* 1998; 63 (3): 217–220.
14. Medková Z, Kalousek I, Jarčuška P. Chlamydiové infekce. Praha: Triton 2001.
15. Řezáčová J, Mašata J, Přibyllová M, Drazdaková M. Chlamydia trachomatis and its effect on male fertility. Proceedings of Fourth Meeting Of the European Society for Chlamydia Research, Saikku, P. (Ed.) 2000. Helsinki August 20–23: 286.
16. Schachter J, Ridgway GL, Collier L. Chlamydial diseases. In: Collier L, Balows A, Sussman M. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, Volume 3, Bacterial Infections. 9 ed., Arnold London, 1998: 977–994.
17. Sukhikh GT, Loginova NS, Faizullin LZ, Zdanov AV, Malinina EV, Bozedomov VA. The use of Wobenzym to facilitate interferon synthesis in the treatment of chronic urogenital chlamydiosis. *Int. J. Immunotherapy*, 1997; XIII (3/4): 131–133.
18. Veselský Z, Förstl M, Macek P. Chlamydiové infekce močového traktu. *Chlamydia infection in urology*. *Urolog pro Praxi* 2005; 1: 26–27. <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2005/01/07.pdf>